



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2013

**EORTC-EANO-ESMO-Konferenz 2013: die vIII-Mutationsvariante des
epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors – EGFRvIII als Angriffspunkt für
die Immuntherapie des Glioblastoms**

Weller, M ; Stupp, R

Abstract: Immunologische Therapieverfahren werden beim Glioblastom seit Langem als Alternative zu klassischen Ansätzen der Krebstherapie diskutiert. Nach erfolgversprechenden Phase-II-Daten wird Rindopepimut, eine Vakzine, die spezifisch die Struktur der EGFRvIII-Mutation nachahmt, nun in einer Phase-III-Studie (ACT IV) bei neu diagnostiziertem Glioblastom geprüft.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-89551>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Weller, M; Stupp, R (2013). EORTC-EANO-ESMO-Konferenz 2013: die vIII-Mutationsvariante des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors – EGFRvIII als Angriffspunkt für die Immuntherapie des Glioblastoms. *Leading Opinions Hämatologie Onkologie*:52-53.



EORTC-EANO-ESMO-Konferenz 2013: die vIII-Mutationsvariante des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors

EGFRvIII als Angriffspunkt für die Immuntherapie des Glioblastoms?

Immunologische Therapieverfahren werden beim Glioblastom seit Langem als Alternative zu klassischen Ansätzen der Krebstherapie diskutiert. Nach erfolgversprechenden Phase-II-Daten wird Rindopepimut, eine Vakzine, die spezifisch die Struktur der EGFRvIII-Mutation nachahmt, nun in einer Phase-III-Studie (ACT IV) bei neu diagnostiziertem Glioblastom geprüft.



M. Weller, Zürich



R. Stupp, Zürich

Glioblastome gehören mit drei Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr zu den häufigsten hirneigenen Tumoren. Auch wenn in klinischen Studien das mittlere Überleben bei rund 15 Monaten liegt, stirbt die Mehrheit der Glioblastompatienten immer noch innerhalb eines Jahres – trotz moderner Standardtherapie mit Operation gefolgt von Strahlentherapie und konkomitanter und adjuvanter Temozo-

lomid-Chemotherapie. Bessere Therapieverfahren sind dringend angezeigt. Etwa 45% aller Glioblastome zeichnen sich durch eine erhöhte Expression des Rezeptors für den epidermalen Wachstumsfaktor (EGFR) aus. Bei der Hälfte dieser Patienten, also bei 20–25% aller Glioblastompatienten, liegt eine spezifische Mutation vor, die als vIII-Variante bezeichnet wird. Sie bewirkt eine autonome (konstitutive) Aktivierung

des Rezeptors unabhängig vom dazugehörigen Liganden EGF. EGFR gilt deshalb als relevantes Onkogen für viele Glioblastome, und dennoch wurden durch konventionelle Therapieansätze, die auf Blockierung der durch diesen Rezeptor vermittelten Signalkaskade beruhen (z.B. durch die Tyrosinkinaseinhibitoren Gefitinib oder Erlotinib), keine nachhaltigen Therapieerfolge nachgewiesen.^{1,2}

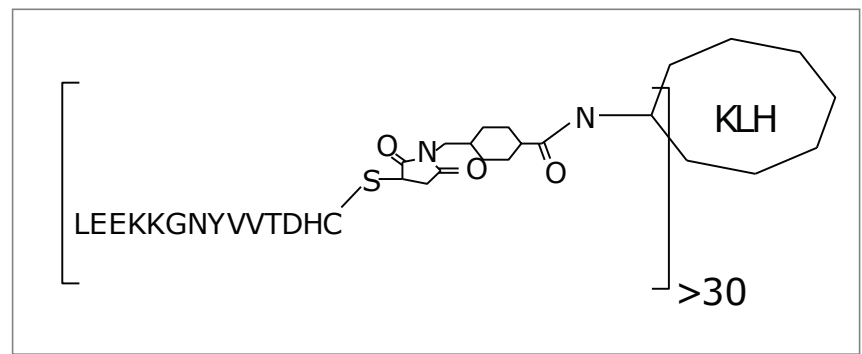


Abb. 1: Struktur der Vakzine (Rindopepimut)

Experimentelle Vakzinierungstherapie des Glioblastoms

Die EGFRvIII-Mutation führt aber auch zu einer neuen Aminosäuresequenz, die immunogen ist und deshalb zum Angriffspunkt der Entwicklung einer experimentellen Vakzinierungstherapie des Glioblastoms wurde. Ein Peptid-basierter Impfstoff, der diese Aminosäuresequenz nachempfunden, zeigte in Phase-II-Studien der Vakzinierung anschliessend an die Strahlentherapie in der Primärtherapie des EGFRvIII-positiven Glioblastoms vielversprechende Ergebnisse (Abb. 1). Im Vergleich zu historischen Kontrollkollektiven waren progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben verlängert, insbesondere bei Patienten, die Anti-EGFRvIII-Antikörper entwickelten.^{3, 4}

Phase-III-Studie ACT IV

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde nun eine internationale Phase-III-Studie aktiviert, ACT IV, die derzeit Patienten in mehreren Kontinenten rekrutiert. Um 440 Patienten zu rekrutieren, müssen 2.000–3.000 Patienten einem zentralen molekularen Screening auf die EGFRvIII-Mutation unterzogen werden.

Die Vakzinierung beginnt nach Abschluss der Strahlentherapie in Kombination mit Temozolomid bei Patienten, die zu diesem Zeitpunkt frei von Tumorprogression sind (Abb. 2). Es handelt sich somit um eine selektionierte Patientenpopulation, die dann im Hinblick auf eine Erhöhung der Überlebenszeit doppelblind randomisiert mit Vakzine oder Placebo behandelt wird.

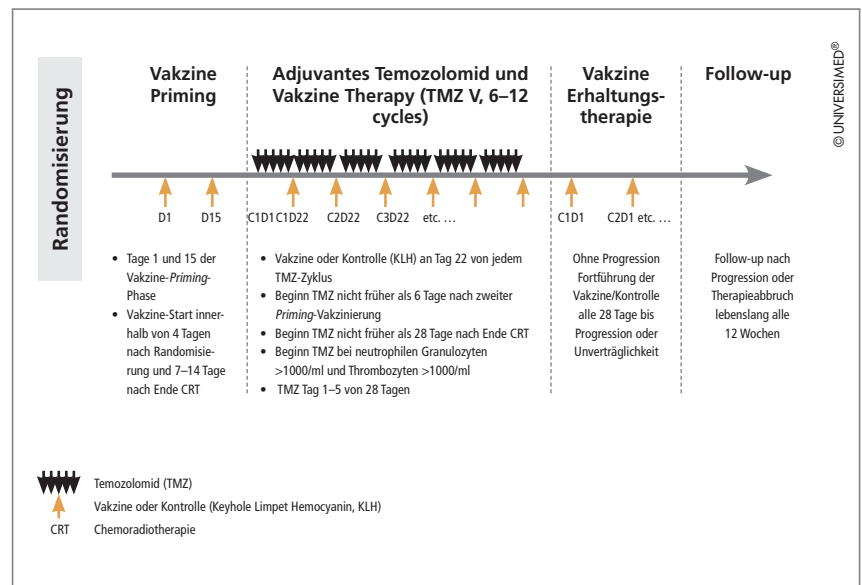


Abb. 2: Design der ACT-IV-Studie

Begleitet wird diese Studie von einem multidimensionalen Immunmonitoring-Programm. Das Studienkonzept entspricht dem übergeordneten Ziel einer Individualisierung der Hirntumorthherapie basierend auf einer molekulargenetischen Analyse des Tumorgewebes.⁵ Erste Ergebnisse werden Anfang 2015 erwartet.

free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4722-4729

⁴ Sampson JH, Aldape KD, Archer GE et al: Greater chemotherapy-induced lymphopenia enhances tumor-specific immune responses that eliminate EGFRvIII-expressing tumor cells in patients with glioblastoma. *Neuro Oncol* 2011; 13: 324-333

⁵ Weller M, Pfister SM, Wick W et al: Molecular neuro-oncology entering clinical practice: a new horizon. *Lancet Oncol* (in press)

Literatur:

¹ Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A et al: Epidermal growth factor receptor inhibitors in neuro-oncology: hopes and disappointments. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 957-960

² Hegi ME, Rajakannu P, Weller M: Epidermal growth factor receptor: a re-emerging target in glioblastoma. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 774-779

³ Sampson JH, Heimberger AB, Archer GE et al: Immunologic escape after prolonged progression-

Autoren:

Prof. Dr. med. Michael Weller
Klinik für Neurologie
UniversitätsSpital Zürich
Prof. Dr. med. Roger Stupp
Klinik für Onkologie
UniversitätsSpital Zürich

Quelle:

EORTC-EANO-ESMO-Konferenz,
22.–23. März 2013, Prag